

TRANSPLANTE DE PULMÃO – INDICAÇÕES ATUAIS.

José J. Camargo, Sadi Marcelo Schio, Leticia Sanchez

- A doença pulmonar obstrutiva crônica representa cerca de 40% de todos os transplantes de pulmão.
- A fibrose pulmonar, idiopática ou secundária, caracteriza a indicação básica de transplante unilateral.
- A fibrose cística é a principal indicação de transplante em doenças supurativas.
- O transplante bilobar com doadores vivos representa a melhor opção para receptores pediátricos e adolescentes.
- A terapia vasodilatadora modificou substancialmente a indicação de transplante em hipertensão pulmonar, primária e secundária.
- É intransferível a necessidade de divulgação dos critérios de inclusão em lista de espera, demovendo o equivocado conceito de que transplante é a terapia do desespero e, com isso, prevenindo mortes evitáveis.

O transplante de pulmão, desde a sua introdução no Brasil, em 1989, vem progressivamente conquistando espaço no manejo terapêutico de pneumopatias terminais, com índices crescentes de sobrevida a longo prazo.

Os resultados atualmente obtidos, comparáveis aos dos centros internacionais bem reconhecidos, se devem fundamentalmente a três importantes conquistas:

- Estabelecimento de critérios de seleção dos candidatos e da identificação de qual procedimento é mais adequado para cada circunstância.
- Qualificação do manejo peri-operatório, envolvendo doador e receptor, com sensível melhora no desempenho funcional precoce do órgão transplantado.
- Implantação de rotinas de seguimento pós-operatório tardio, com reconhecimento mais precoce e tratamento mais efetivo das complicações, especialmente as

relacionadas com infecção por citomegalovírus e rejeição crônica, que se manifesta sob a forma de bronquiolite obliterante.

No presente capítulo nos restringiremos à discussão dos critérios de seleção dos melhores candidatos ao transplante, baseados em parâmetros clínicos e funcionais que estabelecem uma relação risco/benefício adequada a cada enfermidade específica.

INDICAÇÕES

Em princípio qualquer paciente com doença pulmonar terminal, não-neoplásica, pode ser considerado para transplante. Os registros internacionais demonstram que enfisema, acompanhado ou não de deficiência de alfa-1 anti-tripsina, fibrose pulmonar idiopática, fibrose cística, hipertensão pulmonar primária ou secundária, representam as indicações mais freqüentes, mas todas as grandes séries tem experiência com casos isolados de bronquiectasias, sarcoidose, linfangioliomiomatose, silicose, etc...

As indicações para o transplante de pulmão estão bem definidas em protocolos estabelecidos pela American Thoracic Society (ATS, 1998.) e universalmente aceitos.

O CANDIDATO AO TRANSPLANTE DE PULMÃO:

Todo o paciente de 65 anos ou menos, portador de uma pneumopatia terminal não neoplásica,, com condição ambulatorial preservada, sem outras co-morbidades, com perfil psicossocial adequado, e sem outras alternativas terapêuticas, seria considerado candidato potencial ao transplante.

O MOMENTO DA INCLUSÃO EM LISTA DE ESPERA:

Esta é uma das questões mais importantes, porque envolve a perspectiva de que o pneumopata grave seja colocado em lista em um momento de estabilidade clínica, que lhe permita esperar pelo melhor doador possível, aumentando com isso as chances de sucesso. Nas doenças obstrutivas o FEV1 abaixo de 20-25% tem sido utilizado como principal critério, mas em fibrose pulmonar, uma CVF < 60% coincide com o início da dispnéia e deve sinalizar para a inclusão em lista de espera. Como as enfermidades transplantáveis tem um curso absolutamente previsível, não se justifica que o pneumologista moderno deixe de preparar o seu paciente para esta perspectiva, muito menos que ela seja apresentada como a terapia do desespero.

Em geral um somatório de critérios clínicos e funcionais determinam o momento mais adequado para o início do processo de avaliação que culminará com a eventual indicação do transplante (Tabela 1).

Tabela 1 . Critérios de seleção de receptor para Tx de pulmão	
Pneumopatia Terminal	Critérios para o Tx de pulmão
	FEV ₁ <25% do previsto (irreversível)
Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica	PaCO ₂ ≥55 mmHg
	Paciente com hipertensão pulmonar ou rápida deterioração clínica
	FEV ₁ ≤30%
Fibrose Cística	Se FEV ₁ > 30%, piora clínica progressiva (hemoptise, hospitalizações freqüentes, deterioração funcional rápida)
	PaCO ₂ > 50 mmHg e Pa O ₂ <55 mmHg em gasometria arterial de repouso
	Paciente feminina com rápida piora clínica (pacientes femininas tem pior prognóstico)
	Paciente sintomático com doença em progressão apesar de tratamento adequado
Fibrose Pulmonar Idiopática	Perda funcional progressiva, hipertensão pulmonar
	Capacidade vital <60% do previsto
	D _L CO (corrigida) <50% do previsto

De todas as doenças transplantáveis, a hipertensão pulmonar é a que tem critérios menos seguros de expectativa de vida sem o transplante, porque muitos pacientes apresentam morte súbita por arritmias.

No Brasil não existem números confiáveis quanto aos percentuais de morte em lista de espera, mas nos EUA esse número chega a 30% (Smith, 1997)

CRITÉRIOS DE SELEÇÃO DO POTENCIAL RECEPTOR:

Enquadra-se como potencial candidato o pneumopata com:

- Doença severa, extremamente limitante do ponto de vista funcional.
- Tratamento medicamentoso inefetivo ou indisponível.
- Expectativa de vida, sem o transplante, menor do que dois anos.
- Condição ambulatorial preservada ou recuperável pela reabilitação.
- Estado nutricional satisfatório (em geral, peso entre 80 e 120% do previsto para sua idade).
- Condição psicossocial adequada.
- Idade limite do receptor variável conforme o procedimento proposto:
 - o Menos de 55 anos para transplante coração-pulmão
 - o Menos de 60 anos para transplante pulmonar bilateral
 - o Menos de 65 anos para transplante pulmonar unilateral

CONTRA - INDICAÇÕES AO TRANSPLANTE PULMONAR

Absolutas

- Instabilidade clínica grave.
- Infecção extra-pulmonar ativa
- Disfunção de órgãos alvos, especialmente rim e fígado, que serão agredidos pelas drogas imunossupressoras.
- Neoplasia tratada a menos de dois anos
- Infecção por HIV
- Positividade para antígeno da hepatite B
- Hepatite C com dano hepático comprovado anatomopatologicamente
- Coronariopatia, intratável com angioplastia ou disfunção ventricular esquerda severa
- Tabagismo ativo
- Ausência de adequada estrutura social e familiar de apoio

CONTRA-INDICAÇÕES RELATIVAS:

A experiência tem demonstrado que certas condições clínicas aumentam o risco do transplante (ventilação mecânica, e cirurgia torácica prévia), ou tendem a se agravar pelo tratamento medicamentoso indispensável pós-transplante (hipertensão, osteoporose, diabetes melíco), e nesses casos a relação risco/benefício, precisa ser individualmente analisada.

-Analfabetismo: ainda que represente uma condição desfavorável para a autopreservação do paciente, pode ser compensada pela disponibilidade de um familiar que possa administrar os cuidados indispensáveis.

-Altas doses de corticóide: O uso prévio de corticóide é muito freqüente entre os candidatos ao transplante de pulmão, e no início da experiência o seu uso foi proscrito no perioperatório pela suspeita de interferência com a cicatrização brônquica.

Atualmente se sabe que uma dose de 0,2 a 0,3 mg/Kg de prednisona é tolerável no pré-operatório, sem interferir com risco cirúrgico.(Park, 2001). Por outro lado, a necessidade de

doses maiores do que 20 mg/dia não é freqüente, pelo menos a partir do momento em que se admite a falência do tratamento clínico e se cogita de transplante.

-Coronariopatia : muitos pacientes candidatos ao transplante apresentam doença coronariana relacionada com a idade, tabagismo ou outros fatores de risco.

No nosso protocolo todos os candidatos ao transplante com mais de 45 anos são submetidos a coronariografia, ainda que o rendimento seja baixo nos pacientes assintomáticos. Um estudo demonstrou através de coronariografia a presença de lesões graves em apenas dois de 46 pacientes assintomáticos (Thaik,1995) Em função desses dados, alguns centros preferem selecionar os pacientes para a coronariografia usando a cintilografia miocárdica com estimulação. Nos pacientes com cintilografia normal, a coronariografia é dispensada.

Em todas as grandes séries há casos de colocação de stents coronarianos pré-transplante, e alguns relatos de revascularização miocárdica realizada contemporaneamente com o transplante

-Osteoporose sintomática ou assintomática pode se agravar com a manutenção da corticoterapia. Muitas vezes o retorno a uma atividade física normal pós-transplante escancara a péssima condição osteoarticular desses pacientes que eram assintomáticos enquanto sedentários. A densitometria óssea deve fazer parte da avaliação dos pacientes em uso crônico de corticóide, e o tratamento, ou a prevenção iniciados precocemente.

-Ventilação mecânica_(VM): Existem muitos relatos na literatura de paciente exitosamente transplantados sob VM (Low,1992, Massard, 1993, Flume, 1994), mas a inevitável colonização bacteriana da via aérea, muitas vezes por flora resistente, tem sido responsabilizada pela maior mortalidade no grupo de pacientes transplantados sob ventilação mecânica.

Mais recentemente foi considerado importante que se faça a distinção entre os pacientes estáveis cronicamente dependentes do ventilador e os pacientes em ventilação mecânica por uma insuficiência ventilatória aguda. Na análise de 21 pacientes transplantados sob VM, ocorrem três mortes entre os cinco pacientes transplantados em condição instável, enquanto que nenhuma morte ocorreu entre os 16 pacientes estáveis transplantados sob VM crônica. (Meyers, 2000)

Por outro lado o seguimento desses pacientes mostra que a expectativa de vida a longo prazo dos pacientes transplantados sob VM não é diferente da população geral.

- Infecção crônica: os pacientes com bronquiectasias, associadas ou não à fibrose cística, em geral apresentam germes resistentes, em decorrência do uso continuado de antibióticos durante anos ou décadas. Em alguns centros a colonização por *B. cepacia* tem sido freqüente, enquanto que a colonização por fungos e micobactérias é mais rara.

Um aspecto interessante é que apesar da identificação pré-operatória desses agentes na fibrose cística, os índices de infecção pós-operatória não são diferentes dos observados na população sem fibrose cística.

Da mesma maneira o achado prévio de *aspergillus*, não aumenta o risco de aspergilose invasiva no pós-operatório.

Em contraste com os outros microorganismos, a presença pré-operatória de *B. cepacia* aumenta o risco de infecções pós-operatórias por esse bacilo, e alguns centros têm relutado em aceitar esses potenciais candidatos pela demonstração de que a expectativa de sobrevida em 1 ano pós-transplante é significativamente menor nesse grupo quando comparado com pacientes que sendo igualmente portadores de fibrose cística, não são colonizados por *B. cepacia* (67% x 92%)

- Cirurgia torácica prévia: procedimentos simples como drenagem de pneumotórax, biópsia a céu aberto, ou uma lobectomia não complicada, não aumentam o risco cirúrgico pós-transplante pulmonar, (Dusmet, 1996), mas operações mais complicadas como cirurgia cardíaca prévia, pleurodese ou pleurectomia, aumentam as dificuldades de retirada do órgão a ser transplantado e acrescem risco de sangramento, especialmente quando há necessidade de circulação extra-corpórea, pela heparinização indispensável durante o procedimento.

Uma situação específica envolve a população com enfisema que foi submetida em um primeiro momento à cirurgia redutora do volume pulmonar (CRVP) e posteriormente foi encaminhada ao transplante. A experiência, ainda que limitada, sugere que a CRVP prévia não reduz a perspectiva de sucesso de ulterior transplante de pulmão. (Meyers, 2001)

- Estado nutricional: Os pacientes nos extremos de nutrição, os obesos e os mal nutridos, representam risco aumentado no pós-operatório. Usando-se como referência o índice de massa corporal (IMC) se demonstrou que ele tinha valor preditivo de mortalidade, e que os grupos de $IMC < 17 \text{ kg/m}^2$ e $IMC > 27 \text{ Kg/m}^2$, tinham uma mortalidade maior nos

primeiros 90 dias de pós-operatório.(Madil, 2001) A correção da desnutrição, especialmente em pacientes muito dispneicos, com fibrose cística severa e IMC <18 kg/m², pode ser particularmente difícil, (Snell, 1998), e em geral exigem uma terapia agressiva que começa com jejunostomia ou gastrostomia.

-Neoplasia prévia: o risco de recidiva de uma neoplasia previamente tratada sempre existe, e a sua progressão pode ser acelerada pela imunossupressão. Em um relato que descreve receptores renais que tiveram uma neoplasia tratada antes do transplante, 22% desenvolveram recidiva pós-transplante e 53% dessas recorrências ocorreram naqueles pacientes que tinham sido transplantados de rim nos dois primeiros anos após o tratamento da neoplasia de base.

Baseados nesses dados tem sido recomendado dois anos como tempo mínimo de intervalo entre o tratamento do câncer e a realização de um transplante, com exceção do carcinoma basocelular e carcinoma epidermóide de pele, que, uma vez tratados, não determinam necessidade de tempo de espera. Por outro lado, dados recentes sobre a recorrência de tumores pós-transplante, recomendam um período de observação de pelo menos cinco anos em tumores de rim com invasão extracapsular, carcinoma de mama em estágio 2 ou maior, câncer de cólon mais avançado do que Dukes A, e melanoma de nível III ou mais.

Por outro lado existem relatos de carcinomas brônquicos precoces (T1NoMo) insuspeitados, que foram incluídos na peça ressecada durante a extração do pulmão nativo para o transplante. (Svendsen,1998) A evolução nesses casos tem sido favorável sem recidiva ou metástases.

E finalmente pacientes, em geral pediátricos, submetidos ao tratamento de leucemia aguda com quimioterapia e radioterapia, podem desenvolver complicações pulmonares que justifiquem a indicação de um transplante. A experiência neste grupo é pequena, mas os resultados são comparáveis aos da população geral. (Pechet, 2003)

Alossensibilização: um potencial receptor altamente sensibilizado é um problema grave. A geração de anticorpos aos antígenos dos leucócitos humanos (HLA) pode ser induzida por transfusões sanguíneas, gestação ou transplante prévio.

Os alo-anticorpos específicos são identificados *in vitro* por um teste que confronta os linfócitos do receptor com os linfócitos de pessoas da população geral (30 a 40 indivíduos) constituindo o que se chama “painel de células”. Quando os anticorpos estão presentes há o risco de rejeição superaguda, se o fenótipo do doador inclui HLA reativo, e os pacientes com painéis altamente positivos podem ser desqualificados para o transplante.

Com um painel positivo para mais do que 5-10%, torna-se imperiosa a realização de prova cruzada (cross matching) cada vez que surge um potencial doador. Como esse exame demanda de 4-6 horas, essa situação representa um handicap negativo para o candidato a transplante de pulmão, e algumas vezes se opta por um outro receptor, com painel negativo, para não atrasar o processo de retirada dos órgãos. Essa conduta se impõe quando o doador está hemodinamicamente instável e a protelação à espera da prova cruzada pode significar parada cardíaca com a perda do doador.

Dois estratégias têm sido para reduzir a alorreatividade HLA em transplante de outros órgãos sólidos, (Glotz, 1993, Tyan, 1994) e pode ser utilizado para viabilizar o transplante de pulmão em receptores sensibilizados:

- Uso de imunoglobulina endovenosa
- Plasmaferese associada a ciclofosfamida.

TRANSPLANTE UNILATERAL x TRANSPLANTE BILATERAL

Existem duas situações pacíficas na seleção do procedimento: a fibrose pulmonar idiopática ou secundária, onde a eficácia do transplante unilateral está suficientemente testada, e a doença supurativa bilateral, onde a necessidade de transplante duplo é inquestionável.

Nas outras situações a escolha do procedimento carece de discussões e da análise de circunstâncias peculiares ao receptor.

A escassez de doadores tem estimulado o uso dos chamados doadores sub-ótimos ou marginais, e nesses casos a realização de transplante bilateral é providencial, propiciando mais parênquima pulmonar para suportar as exigências do pós-operatório.

O enfisema difuso tem sido tratado em muitos casos com transplante unilateral, mas a maior durabilidade do enxerto e o previsível melhor desempenho funcional do transplante duplo, tem estimulado sua indicação em pacientes mais jovens.

Por outro lado a presença de enfisema com bolhas grandes também torna recomendável o transplante duplo, evitando-se os riscos de hiper-insuflação do pulmão nativo no pós-operatório.

Na hipertensão pulmonar, a experiência inicial foi com transplante unilateral, que já demonstrou sua efetividade na reversão do cor pulmonale e na boa qualidade de vida do transplantado, mas as complicações pós-operatórias decorrentes da extraordinária resistência ao fluxo no pulmão nativo que transfere praticamente toda a perfusão para o pulmão transplantado e acarreta dessaturação severa se ocorre qualquer disfunção no órgão recém transplantado, tem apontado para o transplante duplo em hipertensão pulmonar.

Nas doenças supurativas, nenhuma discussão, o transplante bilateral é obrigatório, pois não seria possível deixar um foco de supuração grosseiro que fatalmente acarretaria na morte por sepse, em paciente que a partir do transplante será um imunodeprimido.

TRANSPLANTE CARDIO-PULMONAR

A substituição simultânea dos pulmões e do coração em bloco foi considerada, no início dos anos 80, a técnica mais adequada para tratar pneumopatias terminais, muitas vezes associadas a algum grau de disfunção cardíaca. Por outro lado, a técnica de biópsia miocárdica recém desenvolvida se apresentava como uma modalidade segura de reconhecimento precoce de rejeição do enxerto. A experiência, no entanto, demonstrou que se estava partindo de premissas falsas: as rejeições raramente eram sincrônicas, sendo muito mais frequentes no pulmão do que no coração, e a morbimortalidade no transplante cardiopulmonar era maior do que a observada no transplante pulmonar isolado.

Estas observações, somadas à constatação de que as eventuais alterações cardíacas presentes no pré-transplante eram reversíveis a curto prazo, se somaram a escassez de doadores de órgãos, para mudar a orientação inicial. Não parecia coerente desperdiçar os escassos corações disponíveis em receptores nos quais a substituição do coração fosse desnecessária.

Atualmente o transplante cardiopulmonar tem sido reservado a uma diminuta população representada pelos portadores de síndrome de Eisenmenger incorrigível cirurgicamente, aos coronariopatas graves, e aos pacientes com miocardiopatia dilatada associados à hipertensão pulmonar severa.

TRANSPLANTE LOBAR

A experiência pioneira de Starnes (1994) buscou solucionar uma dificuldade importante, a de obter órgãos de tamanho adequado para receptores muito pequenos. Como o doador pediátrico é ainda mais raro, e havia uma demanda crescente de receptores em estado crítico, especialmente entre os portadores de fibrose cística, o transplante bilobar, a partir de doadores familiares, se apresentou como uma proposta ousada e inteligente.

Com o decorrer do tempo, a experiência consagrou duas observações:

- a. o transplante deve ser bilobar, pois um lobo só não oferece parênquima suficiente para suportar as exigências do pós-operatório e eventuais perdas funcionais relacionadas com complicações freqüentes como injúria de reperfusão, rejeição aguda, infecção, etc...
- b. os episódios de rejeição aguda são freqüentes porque os jovens têm um mecanismo imunológico muito ativo e podem ser assimétricos por se tratar de dois doadores diferentes. A rejeição crônica, entretanto, é rara e esta fundamental diferença se deve a similitude imunológica decorrente do parentesco entre receptor e doadores.(pais, irmãos e tios têm sido os doadores preferenciais para este grupo).

A técnica proposta por Starnes (1997) utiliza os lobos inferiores, direito e esquerdo, removidos de doadores diferentes (pai e mãe, na maioria das vezes), para substituir, respectivamente, um e outro pulmão.

As semelhanças anatômicas do lobo inferior com o pulmão correspondente facilitam enormemente a técnica do transplante lobar.

A tolerância imunológica favorecida pelo parentesco, certamente tem participação expressiva nos resultados tardios: enquanto nos transplantes com doadores cadavéricos, a expectativa de sobrevivência em 5 anos é de apenas 50%, com doadores vivos e aparentados, essa expectativa sobe para 75%. Estes dados favoráveis levaram o grupo de Starnes (2004)

a considerar o transplante bi-lobar com doadores vivos, o transplante ideal para crianças e adolescentes.

A grande ameaça que paira sobre o programa de transplantes com doadores vivos é a morbimortalidade dos doadores. Ainda que não tenha sido relatado nenhum caso de morte em mais de 500 lobectomias realizadas para este fim, algumas complicações importantes tem sido descritas. (Battafarano, 2000)

AS INDICACOES DO TRANSPLANTE POR ENFERMIDADES:

a. ENFISEMA PULMONAR :

O momento mais adequado da indicação do transplante em doenças obstrutivas é uma questão difícil e ainda submetida a algumas controvérsias. A sobrevida no primeiro ano após o transplante pulmonar, segundo o Registro da International Society of Heart and Lung Transplantation, é de 74% para receptores com DPOC.

Por outro lado se sabe que a sobrevida em 3 anos de pacientes com enfisema difuso ou com deficiência de alfa-1 antitripsina varia de 60-70% com o FEV1 entre 25 e 30%. Por esta razão para que se indique o transplante pulmonar, a probabilidade do paciente estar vivo no ano seguinte sem o transplante, deverá ser menor que a probabilidade de estar vivo no primeiro ano após o transplante.

U um paciente com menos de 20% de VEF1 significa uma expectativa de vida menor do que 18 meses. Outro parâmetro útil na avaliação de risco é o achado de hipercapnia: quando um paciente apresenta $\text{PaCO}_2 > 51$ mmHg, sua expectativa de vida em dois anos é de apenas 50%.

São os seguintes os critérios atualizados para inclusão de pacientes com DPOC em lista de espera:

- VEF1 < 20% previsto, pós-broncodilatador
- DLCO < 20% do previsto
- Hipoxemia de repouso ($\text{PaO}_2 < 55 - 60$ mmHg)
- Hipercapnia ($\text{PaCO}_2 > 50$ mmHg)
- Hipertensão pulmonar secundária importante ($\text{PMAP} > 35$ mmHg ou $\text{PSist.AP} > 45$ mmHg)
- Declínio importante do VEF1
- Internações frequentes, sugerindo perda de controle da doença.

- Preferência por pacientes dependentes de O₂
 - Mais recentemente, dispnéia > grau IV, a impossibilidade de cirurgia de redução de volume pulmonar, a presença de doença homogênea, a deficiência de alfa-1 antitripsina, e um índice de massa corporal (IMC) < 20, têm sido referido como elementos que devem apressar a inclusão em lista de espera por DPOC.

O transplante pode ser unilateral ou bilateral, e essa escolha precisa ser individualizada: o transplante unilateral é um procedimento mais simples, com menor morbidade e com um resultado funcional adequado (Patterson, 1991 e Low, 1992). Além disso, permite a utilização do segundo pulmão em outro receptor.

O transplante duplo é um procedimento mais demorado e complexo, mas assegura um ganho funcional maior e, sem dúvida, é a melhor alternativa em pacientes com componente bronquítico severo, ou com enfisema bolhoso que acarretaria risco adicional de hiper-insuflação do pulmão nativo no pós-operatório.

No transplante unilateral a tendência óbvia é transplantar o pulmão mais comprometido. Esta seleção é feita pela cintilografia perfusional.

Quando a enfermidade é simétrica prefere-se transplantar o pulmão direito, por duas razões principais :

- a. é o maior dos dois pulmões.
- b. se ocorrer hiper-insuflação do pulmão nativo é preferível que este pulmão esteja à esquerda, onde haverá maior facilidade de acomodação espacial pela descida mais fácil do hemi-diafragma esquerdo. A distensão do pulmão direito pode determinar redução do retorno venoso por compressão de cavidades cardíacas de baixa pressão.

A tendência moderna é que, sempre que possível, se faça transplante bilateral, especialmente em pacientes com menos de 50 anos, considerando-se o resultado funcional previsivelmente melhor no transplante duplo e uma sobrevida levemente superior em 3 (72% x 60%) e em 5 anos (68% x 43%) (Meyer, 2001). Quando foi analisada separadamente a sobrevida em 3 anos da população com mais de 60 anos essa tendência se inverteu: o transplante unilateral apresentou melhores índices do que o bilateral (54% x 45%), o que se explica pela maior morbi-mortalidade do transplante bilateral na população mais idosa. Nesse estudo, que revisou retrospectivamente 2000 casos transplantados por enfisema, não havia um número significativo de pacientes com mais de 60 anos, para determinar se essa vantagem persistia aos cinco anos. (Meyer, 2001)

Na nossa experiência, apenas 1/3 dos doadores tem ambos os pulmões aproveitáveis e em função disso temos buscado uma solução alternativa: no transplante unilateral por enfisema, utilizamos preferentemente doadores maiores do que o receptor de tal maneira que o pulmão transplantado, na medida do possível, preencha a caixa torácica distendida pelo enfisema. Os resultados funcionais têm sido superiores aos que observávamos quando o pulmão transplantado provinha de um doador de tamanho semelhante ao do receptor, e com isso tínhamos um pulmão muito menor do que a caixa torácica, o que determinava desvio homolateral do mediastino, e facilitava a hiper-expansão do pulmão nativo.

FIBROSE CÍSTICA

Igualmente na fibrose cística, os parâmetros funcionais tem sido usados para prever a sobrevida sem o transplante. Segundo menos de 40% dos pacientes com FEV1 < 20% do previsto, sobrevivem por dois anos, e esse índice sobe para 55% quando o FEV1 se situa entre 20-30%. (Kerem, 1992) uma publicação do grupo de Toronto,

Hipoxemia ($\text{PaO}_2 < 55 \text{ mmHg}$) e hipercapnia ($\text{PaCO}_2 < 50 \text{ mmHg}$) também se acompanham de alta mortalidade em 2 anos.

Com a intenção de determinar quais pacientes têm benefício com o transplante , em termos de mortalidade, um gigantesco estudo retrospectivo da Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry (CFFPR)(Liou, 2001) foi realizado, utilizando dois coortes com mais de 5800 pacientes cada, para criar e validar um modelo preditivo de sobrevida.

Vários elementos foram considerados preditivos de risco e devem ser utilizados como fatores determinantes de inclusão em lista de espera:

Idade mais avançada. FEV1 mais baixo (como percentagem do previsto) Sexo feminino. Baixo peso corporal. Insuficiência pancreática.

Diabetes mérito

- Infecção por *Staphylococcus aureus*
- Infecção por *Burkholderia cepacia*.

Exacerbações pulmonares freqüentes.

Por causado risco de sepse os dois pulmões devem ser removidos, a ainda que o transplante cardiopulmonar tenha sido proposto por alguns centros, o transplante bilateral é considerado o procedimento padrão em fibrose cística. (Shennib, 1992 e Mendeloff, 1998). Relatos esporádicos tem descrito resultados satisfatórios em transplante conjugado pulmões-fígado, em pacientes císticos com cirrose associada. (Couetil, 1995)

Em pacientes pediátricos e adolescentes, onde a obtenção de doadores de tamanho compatível é menos provável, tem sido empregado o transplante bilobar com doadores vivos, com resultados promissores. (Starnes, 1999)

Alguns serviços rejeitam pacientes com *B. cepacia*, enquanto que outros consideram que os riscos, inequivocamente maiores, não justificam a exclusão. A presença de *Aspergillus* no receptor também é uma questão controversa, mas a maioria dos centros não considera este tipo de colonização como fator de risco significativo.

Há consenso de que a preparação pré-operatória é fundamental, e neste sentido é crítica a reabilitação muscular e, muito especialmente, a nutricional, mesmo que para isso se empreguem técnicas invasivas como gastrostomia e jejunostomia.

Também é importante o controle prévio da infecção da via aérea superior, e muitas vezes a realização de sinusostomias amplas é indispensável no tratamento efetivo da sinusite. Cabe considerar o risco inerente à anestesia geral indispensável neste tipo de procedimento.

FIBROSE PULMONAR IDIOPÁTICA

Ainda que o tratamento adequado da fibrose pulmonar idiopática com agentes citotóxicos e antifibróticos, possa estabilizar ou retardar o curso da doença, a sobrevida média a partir do diagnóstico oscila em torno de 6,5 anos, com indicação de transplante na maioria dos casos, a menos que existam co-morbidades impeditivas.

São considerados indicadores de mau prognóstico a pneumonite intersticial usual (comparada com a pneumonite desquamativa ou a pneumonite intersticial inespecífica), achados histológicos de mais fibrose e menos celularidade, sexo masculino, perda funcional progressiva e falta de resposta ao tratamento clínico.

Como regra os encaminhamentos para o transplante tem sido tardios, e os índices de morte em lista de espera têm sido mais altos neste do que em qualquer outro grupo de pacientes. (Thabut, 2003)

Como é impossível prever a ritmo da doença em um determinado paciente, a tendência moderna é que ele comece a ser acompanhado pelo grupo de transplante a partir do diagnóstico (Steinman, 2001), e que a falta de resposta ao tratamento medicamentoso, a

dessaturação induzida por exercício, a hipoxemia em repouso, a queda continuada na capacidade vital, e a perda de peso, sejam considerados indicativos de pronta inclusão em lista de espera.

A maioria dos pacientes tem sido encaminhada com necessidades crescentes de oxigênio e com indícios de hipertensão pulmonar, que são achados tardios no curso da doença e sinalizam para uma sobrevida incompatível com o tempo médio de espera por um doador. É injustificável que portadores de uma doença com história natural medida em anos, sejam encaminhados para o transplante com expectativa de vida de poucas semanas.

O transplante unilateral tem sido o procedimento de eleição na fibrose pulmonar, porque com a baixa complacência e a elevada resistência ao fluxo no pulmão nativo, tanto a ventilação quanto a perfusão se fará preferentemente no pulmão transplantando não ocorrendo nenhum tipo de shunt, e os resultados funcionais são satisfatórios. (Meyers, 2000). Quando, no entanto, surgem bolhas, cistos ou bronquiectasias na fase final de fibrose pulmonar, predispondo à infecções, o transplante duplo pode ser necessário.

HIPERTENSAO PULMONAR PRIMÁRIA E SÍNDROME DE EISENMENGER:

Num primeiro momento, o transplante cardiopulmonar e, posteriormente, o transplante pulmonar, simples ou duplo, foram colocados como as únicas alternativas para os casos de hipertensão pulmonar severa. Estas estratégias foram subseqüentemente desbancadas pela terapia vasodilatadora, principalmente depois do surgimento de drogas novas e efetivas.

Desde há algum tempo se documentou que o uso de anticoagulantes aumentava a expectativa de vida dos pacientes (Fuster, 1992) e que cerca de 1/3 deles respondiam ao uso de bloqueadores de cálcio, com muito melhor expectativa de vida entre os respondedores a esta terapia. (Rich, 1992). Apesar das dificuldades de administração se demonstrou que o uso de infusão contínua de prostaciclina ou PGI₂, produz melhora sintomática e hemodinâmica e prolonga a sobrevida (Barst, 1996). Quando foi comparada a terapia vasodilatadora com o transplante, se verificou que os resultados eram superponíveis nos dois grupos em 3 anos.

O avanço seguinte foi o surgimento de drogas igualmente eficazes e de administração mais fácil, entre elas epoprostenol, sildenafil, bosentan, sitaxsentan, ambrisentan e iloprost inalável. Uma publicação recente (Badesch, 2004) propõe o uso, baseado em evidências, de cada uma dessas drogas, em um fluxograma em que cada passo seguinte depende da resposta terapêutica apresentada.

De qualquer maneira, em relação ao final dos anos 80, é indiscutível a mudança de estratégia, com a passagem do transplante à condição de terapia adjuvante, reservada aqueles casos em que não houve resposta clínica e/ou hemodinâmica ao uso de vasodilatadores.

Como a resposta clínica não é previsível nem constante, se buscou uma correlação entre o risco de morte e os índices hemodinâmicos e a classe funcional da New York Heart Association, para não perder a perspectiva de transplante.

Com esses elementos, foi criada uma equação baseada no perfil hemodinâmico para determinar a probabilidade de sobrevida nos não respondedores. Assim é que para um paciente com pressão média na artéria pulmonar = 61 mmHg; pressão de átrio direito = 10 mmHg; índice cardíaco = 2.35 L/min/m² a probabilidade de sobrevida actuarial estimada em 1, 2 e 3 anos é de 70%, 57% e 47%, respectivamente. (Nootens, 1994)

A presença de hiperbilirrubinemia é considerada de mau prognóstico porque significa hipertensão porta e cirrose cardíaca, e quando persiste apesar da melhora dos parâmetros hemodinâmicos, representa uma perspectiva sombria para o transplante. (Kramer 1991).

A septostomia atrial com balão é considerada uma ponte para o transplante em casos selecionados que não responderam à terapia medicamentosa. (Kerstein, 1998)

Diferentemente da HPP, os portadores de síndrome de Eisenmenger têm uma história natural mais benigna, mesmo quando os parâmetros hemodinâmicos são semelhantes aos dos pacientes com HPP (Hopkins, 1995), o que certamente explica os benefícios, ainda que transitórios, da septostomia atrial.

A persistência em Classe III ou IV da NYHA, pressão média na artéria pulmonar acima de 65 mmHg, pressão de átrio D > 10 mmHg, Sat. venosa > 61%, débito cardíaco

abaixo de 2,5 L/min/m² e síncope frequentes ilustram a gravidade do quadro e apontam para a necessidade de transplante.

O transplante pode ser unilateral ou bilateral e um relato que descreve a experiência com 58 pacientes tratados em uma única instituição, não mostrou diferenças quanto o tempo de intubação, internação em terapia intensiva ou sobrevida em 1 e 4 anos, nos dois tipos de transplante (Gammie, 1998).

Admitindo-se que o transplante pulmonar unilateral conduz a resultados funcionais satisfatórios, não se pode negar que o pós-operatório é mais tormentoso face a enorme resistência ao fluxo no pulmão nativo que determina uma transferência quase completa da perfusão para o pulmão transplantado, e provoca sérios distúrbios da relação ventilação-perfusão se ocorrer qualquer complicação precoce no enxerto. Em razão disso a maioria dos centros tem preferido o transplante bilateral em hipertensão pulmonar. Em todos os casos o uso de circulação extracorpórea é mandatório.

INDICACOES MENOS FREQUENTES:

Linfangioliomiomatose (LAM): é uma proliferação de células musculares lisas no pulmão acompanhada de degeneração cística, que acomete mulheres em idade fértil, e pessoas de qualquer sexo que apresentem esclerose tuberosa.

Dificuldades diagnósticas:

-Muitas vezes tratada como asma ou DPOC.

-História de pneumotórax recorrente deve alertar para o diagnóstico de LAM.

-Imagem da TC de alta resolução é altamente sugestiva.

Pistas para o Diagnóstico:-Mulher jovem com doença pulmonar intersticial, associada a algum grau de hiper-insuflação pulmonar, pneumotórax ou quilotórax (eventualmente quilo-pericárdio).

-Manifestações extra-pulmonares da doença (angiomiolipoma renal, ascite quilosa, etc).

Progressão da doença:

O ritmo de progressão é variável, com uma perda média anual de 150 ml de FEV1:

-Em uma série americana de 32 pacientes, 78% estavam vivos depois de 8,5 anos do diagnóstico.(Taylor, 1990)

- Estudo com 46 pacientes do Japão e Coréia apenas 38% estavam vivos depois de 8,5 anos (Kitaichi, 1995).

Alternativas Terapêuticas:- Tratamento clínico com hormônios: o uso de progesterona não parecer retardar a progressão da doença (Taveira da Silva, 2004)

-Ooforectomia, cogitável em pacientes jovens, com resultados inconstantes

-Transplante de pulmão em formas avançadas (FEV1 < 25-30%), quando começam as limitações funcionais significativas.-Tx Unilateral ou Bilateral ?

Transplante Unilateral: função pulmonar adequada, tecnicamente mais simples, mais fácil obtenção de doador, menor reserva funcional se ocorrer BO

Transplante Bilateral : tecnicamente mais complexo, apenas 1/3 dos doadores de pulmão são doadores dos dois pulmões, sobrevida mais longa e melhor qualidade de vida

-Em uma série grande, de 37 pacientes transplantados, em 27 o transplante foi unilateral. (Boehler, 2004).O transplante deve ser bilateral quando há história de broncorrêia.

Existe o risco, baixo mas não desprezível, de recidiva da doença no pulmão transplantado (Bittmann, 1997), e uma publicação recente, demonstrou que a mesma mutação genética identificada na paciente com LAM, foi encontrada depois no órgão transplantado quando ocorreu a recidiva. Estes dados revelam que as células benignas da LAM podem migrar para o órgão transplantado determinando recorrência da doença.

(Karbowniczek, 2003)

Sarcoidose:

-É uma doença sistêmica, com o desenvolvimento de granulomas sem necrose nos órgãos afetados.

-O envolvimento pulmonar é freqüente, casos fatais são raros, mas em 75% destes, a morte decorre de insuficiência respiratória.

-Em muitos casos a doença involui sem tratamento, mas quando necessário, o uso de corticóide representa a terapia mais importante, responsável pela estabilização ou regressão na maioria dos casos. Um pequeno percentual apresenta progressão apesar do tratamento e pode caracterizar uma indicação de transplante na fase avançada da doença.

- Numa série de 43 pacientes listados para transplante de pulmão na Universidade da Pensilvânia, 23 (55%) morreram enquanto aguardavam o transplante, e a PMAP > 35 mmHg, foi considerado o elemento de maior valor preditivo de risco. (Arcasoy, 2001)

-Um grande estudo que acompanhou 405 pacientes listados para transplante de pulmão por sarcoidose, nos EUA, entre 1995 e 2000, documentou a ocorrência de 111 mortes em lista de espera (27,4%). Neste grupo de mau prognóstico, a raça negra, a dependência de altas doses de oxigênio e a presença de hipertensão pulmonar, (PMAP= 31.7 ± 11.5 mmHg, nos sobreviventes, comparado com 41.4 ± 14.4 mmHg nos não-sobreviventes, $p < 0.01$) representaram os elementos de maior valor preditivo de risco de morte em lista de espera.

-O transplante, à semelhança de outros casos de fibrose pulmonar avançada, pode ser unilateral, a menos que a presença de bolhas ou cistos infectados, ou eventualmente bronquiectasias, tornem obrigatório o transplante duplo.

- A sarcoidose é aparentemente a doença com maior potencial de recidiva no pulmão transplantado.

Silicose

A silicose é uma pneumopatia grave, com tendência a ser progressiva, resultante da inalação de cristais de sílica.

-Apesar de ser uma doença evitável, continua sendo uma tragédia para muitos trabalhadores pobres de países subdesenvolvidos.

-Existem muitas evidências de que a reação inflamatória pulmonar, que finalmente resulta em severa restrição, continua depois que a exposição à sílica foi interrompida, o que se explica pela persistência da substância nos alvéolos (Soutar, 1986).

- O diagnóstico, em geral, tem sido feito, na fase avançada da doença, quando já estão presentes os indícios de insuficiência respiratória, que a espirometria revela tratar-se de uma forma mista, obstrutiva e restritiva. (Cohen, 2002) - - Quando o transplante é cogitado, usualmente os pacientes apresentam sinais de destruição pulmonar com os grosseiros conglomerados fibro-atelectásicos nos lobos superiores, destruição dos lobos inferiores por enfisema, e calcificações parenquimatosas e ganglionares, típicas da silicose. Também está descrita a ocorrência de esclerodermia como complicação da exposição à sílica.

- Não há na literatura relato específico de transplante em silicose, ainda que alguns centros europeus tenham alguma experiência. A nossa experiência pessoal é pequena (apenas 4% ou 8/ 207 transplantes realizados em 15 anos). Todos os nossos casos foram submetidos a transplante unilateral, com seis sobrevidas a longo prazo.

- Por ocasião do transplante todos os nossos pacientes tinham menos de 35 anos, estavam em uso contínuo de O₂, e apresentavam algum grau de hipertensão pulmonar, o que tornou a circulação extra-corpórea trans-operatória, necessária em 7/8 transplantes. A circulação extra-corpórea, como se sabe, exige anticoagulação, o que implica em sangramento aumentado, especialmente considerando-se o quanto é cruenta a pneumonectomia do receptor, realizada invariavelmente pelo plano extra-pleural, em decorrência do extraordinário espessamento pleural que caracteriza o pulmão silicótico em fase avançada.

-O pós-operatório precoce desses pacientes se assemelha ao dos portadores de hipertensão pulmonar, com desvio sub-total da perfusão para o pulmão transplantado, e tendência à dessaturação severa se ocorrer alguma disfunção precoce do enxerto.

-O pós-operatório tardio também apresenta uma peculiaridade: a reconhecida associação entre silicose e tuberculose aumenta o risco dessa infecção, especialmente pela necessidade de imunossupressão. Três dos nossos seis transplantados com sobrevida longa apresentaram tuberculose, o que representa uma complicação importante, pela interação desfavorável entre os tuberculostáticos e os imunossupressores, mormente a ciclosporina.

.Câncer de pulmão:

-Neoplasia tem sido referida como contra-indicação ao transplante em geral, mas o carcinoma bronquíolo-alveolar, uma apresentação pouco freqüente do câncer de pulmão, com tendência a manter-se restrito ao órgão de origem, tem muitas vezes merecido a cogitação de um transplante bilateral.

-Em um relato de nove pacientes, se descreve quatro sobrevidas de mais de cinco anos, e em dois casos a recidiva pulmonar do tumor era localizada e pode ser tratada com lobectomia e pneumonectomia.(Zorn –2003).

-Já existem alguns relatos na literatura de transplante em pacientes com tumores precoces (Estágio I-A) e má reserva funcional, com resultados animadores (dePerrot, 2004)

-Também foi relatada recentemente a experiência com transplante bilateral em portadores de metástases pulmonares múltiplas de tumores de baixo grau, como por exemplo, formas menos agressivas de liomiossarcomas. (Shargall, 2004)

-Além do rigoroso estadiamento inicial é indispensável que esses pacientes sejam re-estadiados enquanto esperam pelo transplante. . (Waddell, 2005)

- É fundamental na seleção dos pacientes, que se exclua os portadores de envolvimento mediastinal, e para isso tem sido recomendada a mediastinoscopia com patologia de congelação por ocasião do transplante.

Re-Transplante

- Complicações pós-operatórias relacionadas com disfunção precoce do enxerto ou com deiscência da anastomose brônquica, intratáveis conservadoramente, caracterizam indicações dramáticas de re-transplante, e que, como era de se esperar, encontram como principal obstáculo a indisponibilidade de um novo doador, com a brevidade exigida. Em todas as séries, neste grupo de pacientes, o re-transplante se acompanha de elevada mortalidade.

-Com maior freqüência se pondera a indicação do re-transplante nos pacientes com perda tardia do enxerto, em geral associada à bronquiolite obliterante, uma complicação de etiologia multifatorial, mas em geral associada à rejeição crônica, e que representa a causa de morte mais freqüente na evolução tardia dos transplantados de pulmão.

Uma série de 72 pacientes, portadores de bronquiolite obliterante e re-transplantados em vários centros, foram revisados por Novick (1995). Trinta e nove por cento deles continuavam vivos depois de dois anos, com boa condição funcional.

-A preservação da condição ambulatorial e a estabilidade clínica são consideradas fundamentais para a indicação de re-transplante. O re-transplante pode ser unilateral ou bilateral, independente de que transplante tenha sido feito originalmente, sempre considerando imperiosa a necessidade de remoção de um órgão colonizado por germes

multi-resistentes ou portador de bronquiectasias que predisponham à infecção no pós-operatório.

-Uma consideração sempre levantada é a questão ética do quanto é razoável utilizar um órgão tão escasso em um transplante com menor perspectiva de sucesso, e em receptor que já teve a sua chance de ser transplantado, preterindo-se com isso a um outro receptor, igualmente necessitado e com mais probabilidade de êxito.

-A esta questão, que assim colocada, parece de simples resposta, se contrapõe uma relação afetiva de inigualável densidade que caracteriza o vínculo de um paciente transplantado e com o grupo médico que compartilhou com ele todas etapas, desde a expectativa pelo primeiro transplante, passando pela euforia de respirar outra vez, até a trágica constatação de que o desespero da insuficiência respiratória está de volta e alguma coisa precisa ser feita. Desistir de um paciente nessa circunstancia, envolve um extraordinário sofrimento, médico e pessoal.

ENCAMINHAMENTO DE UM POTENCIAL CANDIDATO AO TRANSPLANTE DE PULMAO:

Parece muito razoável que os pacientes candidatos potenciais ao transplante sejam submetido a uma avaliação preliminar no seu sítio de origem, antes do encaminhamento ao centro de transplante, evitando-se com isso deslocamentos sofridos e onerosos que resultem em frustração de esperança.

Os seguintes exames são fundamentais na triagem dos potenciais candidatos:

- Rx atualizado de tórax
- Tomografia computadorizada de alta resolução do tórax.
- Provas de função pulmonar
- Avaliação funcional com teste de esforço, como por ex., o teste dos seis minutos.
- ECG e Ecocardiograma
- Cintilografia miocárdica, com estimulação, em pacientes com fatores de risco para coronariopatia.
- Coronariografia em pacientes com mais de 45 anos.

- Ecografia abdominal total
- Densitometria óssea em pacientes com mais de 40 anos.
- Sorologias para hepatites.
- Sorologia para HIV
- Tipagem sanguínea
- Depuração de creatinina endógena (24hs)
- Provas de função hepática.

Estes exames devem ser enviados ao centro de transplantes para análise e agendamento da primeira consulta desse muito provável candidato ao transplante de pulmão.

BIBLIOGRAFIA:

- Aitken, ML, Burke, W, McDonald, G, et al. Nontuberculous mycobacterial disease in adult cystic fibrosis patients. *Chest* 1993; 103:1096
- Aris RM, Gilligan, PH, Neuringer, IP, et al. The effects of panresistant bacteria in cystic fibrosis patients on lung transplant outcome. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:1699).
- ATS guidelines: International guidelines for the selection of lung transplant candidates, *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:33.
- Badesch, DB, Abman, SH, Ahearn, GS, Barst, RJ, McCrory, DC, Simonneau, G, McLaughlin, VV: Medical therapy for pulmonary hypertension – ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*, 2004:126:35S-62S.
- Bando, K, Armitage, JM, Paradis, IL, et al. Indications for and results of single, bilateral, and heart-lung transplantation for pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 108:1056.
- Barst, RJ, Rubin, LJ, Long, WA, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1996; 334:296
- Battafarano R.J., Anderson R.C., Meyers B.F., Guthrie T.J., Schuller D., Cooper J.D., : Perioperative complications after living donor lobectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg* (2000) 120 : 909-915.
- Bittmann, I: Lymphangiomyomatosis: recurrence after single lung transplantation. *Hum Pathol* -1997; 28: 1420-3.
- Chaparro, C, Maurer, J, Gutierrez, C, et al. : Infection with *Burkholderia cepacia* in cystic fibrosis: outcome following lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:43.

- Cohen, R: Update on respiratory disease from coal mine and silica dust. - Clin Chest Med -2002; 23: 811-26
- Couetil, JPA, Houssin, DP, Soubrane, O, et al. : Combined lung and liver transplantation in patients with cystic fibrosis. J Thorac Cardiovasc Surg 1995; 110:1415.
- de Perrot, M, Chernenko, S, Waddell, T, Shargall, Y, Pierre, AE, Hutcheon, M, Keshayee, S: Role of lung transplantation in the treatment of bronchogenic carcinoma for patients with end-stage pulmonary disease. J. Clin. Oncol. 2004, 22:351-6
- Detterbeck, FC, Egan, TM, Mill, MR.: Lung transplantation after previous thoracic surgical procedures. Ann Thorac Surg 1995; 60:139.
- Dusmet, M, Winton, TL, Kesten, S, Maurer, J.: Previous intrapleural procedures do not adversely affect lung transplantation. J Heart Lung Transplant 1996; 15:249
- Flume, PA, Egan, TM, Westerman, JH, et al.: Lung transplantation for mechanically ventilated patients. J Heart Lung Transplant 1994; 13:15
- Flume, PA, Egan, TM, Paradowski, LJ, et al.: Infectious complications of lung transplantation. Impact of cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 1994; 149:1601.
- Fuster, V, Steele, PM, Edwards, WD, et al.: Primary pulmonary hypertension: Natural history and the importance of thrombosis. Circulation 1984; 70:580.
- Gammie, JS, Keenan, RJ, Pham, SM, et al. Single- versus double-lung transplantation for pulmonary hypertension. J Thorac Cardiovasc Surg 1998; 115:397.
- Glotz, D, Haymann, J-P, Sansonetti, N, et al. : Suppression of HLA-specific alloantibodies by high-dose intravenous immunoglobulins (IVIg). Transplantation 1993; 56:335.
- Hopkins, WE, Ochoa, LL, Richardson, GW, Trulock, EP. : Comparison of hemodynamics and survival of adults with severe primary pulmonary hypertension or Eisenmenger syndrome. J Heart Lung Transplant 1996; 15:100.
- Karbowniczek, m, Astrinidis, a, R. Balsara, b: Recurrent Lymphangiomyomatosis after Transplantation Genetic Analyses Reveal a Metastatic Mechanism. Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 167 : 976-982, 2003

- Kitaichi, M, Nishimura K, Itoh H, et al. Pulmonary lymphangiomyomatosis: a report of 46 patients including a clinicopathologic study of prognostic factors. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:527-533)
- Kerem, E, Reisman, J, Corey, M, et al.: Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1992; 326:1187.
- Kerstein, D, Levy, PS, Hsu, DT, et al. :Blade balloon atrial septostomy in patients with severe primary pulmonary hypertension. *Circulation* 1995; 91:2028
- Kramer, MR, Marshall, SE, Tiroke, A, et al.: Clinical significance of hyperbilirubinemia in patients with pulmonary hypertension undergoing heart-lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1991; 10:317.
- Lee, R, Meyers, BF, Sundt, TM, et al.: Concomitant coronary artery revascularization to allow successful lung transplantation in selected patients with coronary artery disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 124:1250.
- Low, DE, Trulock, EP, Kaiser, LR, et al. :Lung transplantation of ventilator-dependent patients. *Chest* 1992; 101:8.
- Low, DE, Trulock, EP, Kaiser, LR, et al.: Morbidity, mortality, and early results of single versus bilateral lung transplantation for emphysema. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 103:1119.
- Liou, TG, Adler, FR, Fitzsimmons, SC, Cahill, BC.: Predictive 5-year survivorship model of cystic fibrosis. *Am J Epidemiol* 2001; 153:345.
- Massard, G, Shennib, H, Metras, D, et al. : Double-lung transplantation in mechanically ventilated patients with cystic fibrosis. *Ann Thorac Surg* 1993; 55:1087
- Madill, J, Gutierrez, C, Grossman, J, et al. : Nutritional assessment of the lung transplant patient: body mass index as a predictor of 90-day mortality following transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2001; 20:288.
- Mendeloff, EN, Huddleston, CB, Mallory, GB, et al.: Pediatric and adult lung transplantation for cystic fibrosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 115:404.
- Meyers, BF, Lynch, JP, Battafarano, RJ, et al. Lung transplantation is warranted for stable, ventilator-dependent recipients *Ann Thorac Surg* 2000; 70:1675.

- Meyers, BF, Lynch, JP, Trulock, EP, et al. :Single versus bilateral lung transplantation for idiopathic pulmonary fibrosis: A ten-year institutional experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 120:99
- Meyers, Yusef, RD, Guthrie, TJ, et al. : Outcome of bilateral lung volume reduction in patients with emphysema potentially eligible for lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 122:10BF,
- Meyer, DM, Bennett, LE, Novick, RJ, Hosenpud, JD.: Single vs bilateral, sequential lung transplantation for end-stage emphysema: influence of recipient age on survival and secondary end-points. *J Heart Lung Transplant* 2001; 20:935.
- Nootens, M, Freels, S, Kaufman, E, et al. :Timing of single lung transplantation for primary pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant* 1994; 13:276
- Park, SJ, Nguyen, DQ, Savik, K, et al. ;. Pre-transplant corticosteroid use and outcome in lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2001; 20:304

- Pasque, MK, Trulock, EP, Cooper, JD, et al. :Single lung transplantation for pulmonary hypertension: Single institution experience in 34 patients. *Circulation* 1995; 92:2252
- Patterson, GA, Maurer, JR, Williams, TJ, et al. Comparison of outcomes of double and single lung transplantation for obstructive lung disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 101:623.
- Pechet, TV, de le, Morena M, Mendeloff, EN, et al. : Lung transplantation in children following treatment for malignancy. *J Heart Lung Transplant* 2003; 22:154.
- Penn, I.: The effect of immunosuppression on pre-existing cancers. *Transplantation* 1993; 55:742.
- Rich, S, Kaufman, E, Levy, PS. :The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992; 327:76.
- Shargall, Y, Plakade, S, Chamberlain, D, Pierre, A., Waddell, T.,Hutcheon,M, Keshayee, S: Bilateral lung transplantation for metastatic leiomyosarcoma. *J. Heart Lung Transplant.* 2004, 23:912-5.

- Shennib, H, Adoumie, R, Noirclerc, M.: Current status of lung transplantation for cystic fibrosis. *Arch Intern Med* 1992; 152:1585.

- Shorr AF, Davies, DB, Nathan, SD: Predicting Mortality in Patients With Sarcoidosis Awaiting Lung Transplantation-, Chest- 2003; 124: 922-8
- Smith CM : Patient selection, evaluation, and preoperative management for lung transplant candidates. Clin Chest Med 997, 18:183-97.
- Snell, GI, Bennetts, K, Bartolo, J, et al. :Body mass index as a predictor of survival in adults with cystic fibrosis referred for lung transplantation. J Heart Lung Transplant 1998; 17:1097
- Snell, GI, Richardson, M, Griffiths, AP, et al.: Coronary artery disease in potential lung transplant recipients >50 years old: The role of coronary intervention. Chest 1999; 116:874
- Starnes,V.A., Barr M.L., Cohen R.G.: Lobar transplantation. Indications, technique, and outcome. J Thorac Cardiovasc Surg, 1994, 108 : 403-410.

- Starnes, V.A., Barr,M.L.,Cohen R.G., Hagen J.A., Wells W.J., Horn M.V.: Living-donor lobar lung transplantation experience: intermediate results. J Thorac Cardiovasc Surg.1996, 112 : 1284-1290.
- Starnes, V.A., Barr M.L., Schenkel, F.A., Horn,M.V., Cohen R.G., Hagen J.A.: Experience with living-donor lobar transplantation for indications other than cystic fibrosis. J Thorac Cardiovasc Surg. 1997 114 : 917-921.
- Starnes,V.A., Woo,M.S., MacLaughlin,E.F., Horn M.V., Wong,P.C., Rowland,J.M.: Comparison of outcomes between living donor and cadaveric lung transplantation in children. Ann Thorac Surg, 1999, 68 : 2279-2283.
- Starnes,V.A., Bowdish,M.E., Woo,M.S., Barbers,R.G., Schenkel,F.A., Horn,M.V.: A decade of living lobar lung transplantation: recipient outcomes. J Thorac Cardiovasc Surg. 2004, 127 : pp 114-122.
- Steinman, TI, Becker, BN, Frost, AE, et al. Guidelines for the referral and management of patients eligible for solid organ transplantation. Transplantation 2001; 71:1189
- Soutar CA, Hurley JF. Relation between dust exposure and lung function in miners and ex-miners. Br J Ind Med 1986;43:307-20

- Soutar CA, Hurley JF. Relation between dust exposure and lung function in miners and ex-miners. *Br J Ind Med* 1986;43:307-20
- Svendsen CA, Bengtson, RB, Park, SJ, Shumway, SJ. Stage I adenocarcinoma presenting in the pneumonectomy specimen at the time of single lung transplantation. *Transplantation* 1998; 66:1108
- Taveira-DaSilva AM: Decline in lung function in patients with lymphangiomyomatosis treated with or without progesterone. *Chest* - 2004; 126: 1867-74
- Taylor JR, Ryu J, Colby TV, et al Lymphangiomyomatosis: clinical course in 32 patients. *N Engl J Med* 1990; 323:1254-1260)
- Thabut, G, Mal, H, Castier, Y, et al. Survival benefit of lung transplantation for patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 126:469
- Thaik,CM, Semigran, MJ, Ginns, L, et al. Evaluation of ischemic heart disease in potential lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 1995; 14:257.
- Tyan, DB, Li, VA, Czer, L, et al. Intravenous immunoglobulin suppression of HLA alloantibody in highly sensitized transplant candidates and transplantation with a histoincompatible organ. *Transplantation* 1994; 57:553.

- Waddell, T: Unusual indications for lung transplantation- General Thoracic Symposium – AATS 85th Annual Meeting- San Francisco, April, 2005.
- Zorn GL Jr; McGiffin DC; Young KR Jr; Alexander CB; Weill D; Kirklin JK Pulmonary transplantation for advanced bronchioloalveolar carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* - 2003; 125: 45-8

Autores:

(*) José J. Camargo – Cirurgiao Torácico – Diretor do Centro de Transplantes (Hospital Dom Vicente Scherer) e Diretor do Programa de Transplante Pulmonar da Santa Casa de Porto Alegre - RS.

(**) Sadi M. Schio- Cardiologista e Internista – Coordenador Clínico do Grupo de Transplante Pulmonar da Santa Casa de Porto Alegre- RS.

(***) Leticia Sanchez – Pneumologista do Grupo de Transplante Pulmonar da Santa Casa de Porto Alegre- RS

Endereço para correspondência: jjcamargo@terra.com.br